

# Neuro-Endokrino-Immunologie:

## Neurostress und Inflammaging. Neuro-endokrine-immunologische Fakten des chronischen Stress



**Alfred S. Wolf**  
Dresden International University  
[www.yourprevention.de](http://www.yourprevention.de)

## Determination of Chronic stress by „allostatic load score“ ALS

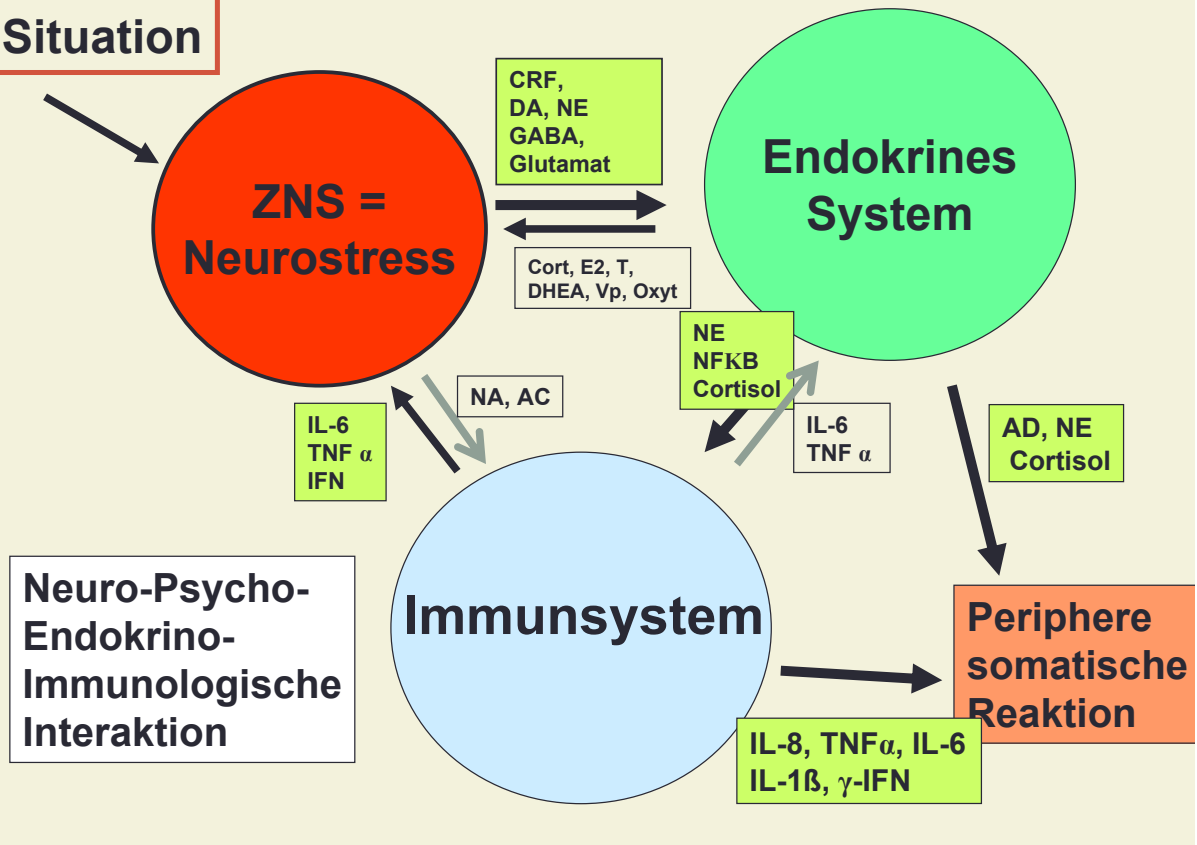
Measures of Allostatic load	
Physical examination	
<b>Systolic and diastolic blood pressure</b>	Indexes of cardiovascular activity
<b>Waist-hip ratio and body mass index</b>	Indexes for more chronic levels of metabolism and adipose tissue deposition, thought to be influenced by increasing glucocorticoid activity
<b>5 - min resting ECG for heart rate variability</b>	RMSSD as an index of parasympathetic tone
Blood measurements	
<b>Serum HDL, LDL and total cholesterol levels</b>	Indexes of long-term atherosclerotic risk
<b>Total glycosylated hemoglobin (HbA1Ac), pro-insulin and glucose</b>	An integrated measure of glucose metabolism during a period of several days
<b>High sensitivity C-reactive Protein (CRP)</b>	Inflammatory marker, risk factor for cardiovascular disease
<b>D-dimer, Fibrinogen</b>	Indexes of haemostatic functioning
<b>DHEA-S</b>	A functional HPA axis antagonist
Urinary excretion	
<b>12-hour urinary cortisol excretion</b>	An integrated measure of 12-hour HPA axis activity
<b>12-hour urinary norepinephrine and epinephrine excretion levels</b>	Integrated indexes of 12-hour sympathetic nervous system activity
<b>Urinary albumine</b>	Subclinical nephropathy

- **Allostatic-Load-Score (ALS) =**  
 Prediktor for mortality, physical and emotional life quality and function esp. in elder people
- In younger people low socio-economic status is associated with rapid deterioration of the ALS

**„Wear and tear“**

*McEwen, N Engl J Med 338:171 (1998)*

## Stress-Situation



## Die „Spieler“ des Neuro-psycho-endokrino-Immunsystems

### Neuro-psycho:

- CRF
- Noradrenalin, Adrenalin, DA
- Glutamat
- GABA
- Serotonin

### Endokrin:

- CRF
- Vasopressin
- ACTH, EOP,
- Oxytocin
- Cortisol
- DHEAS
- Estradiol, Testosteron
- hGH

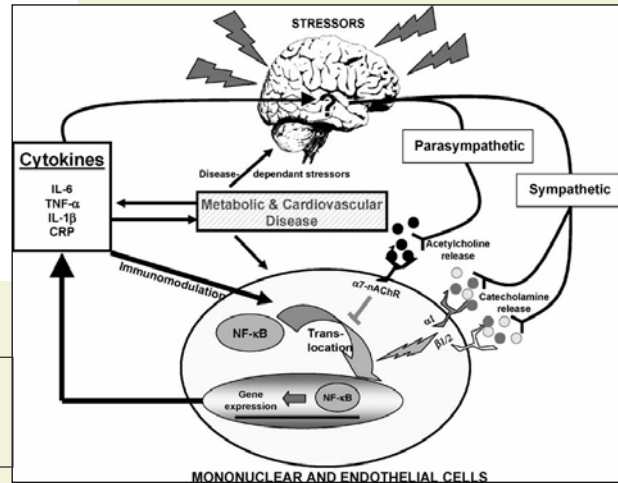
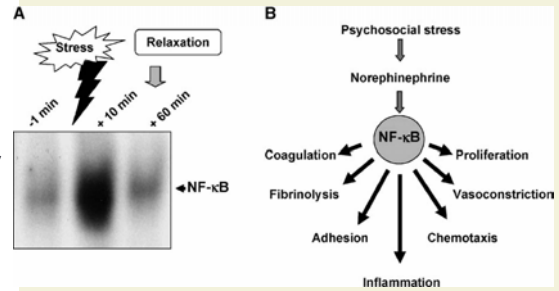
### Immunologisch:

- Zytokine
- TH1: IL-2, IFN- $\gamma$
- TH2: IL-6, IL-12
- IL-4, IL-5, IL-6, IL-10
- TH-Plastizität (Expansion, Proliferation)

# Stress und Immun-Antwort:

Psychosozialer Stress führt mittels direkter Stimulation des NFkB durch Noradrenalin zur Inflammation mit entsprechenden Ko-Aktivierung von

- Proliferation
- Vasokonstriktion
- Chemotaxis
- Adhäsion
- Gerinnung / Lyse

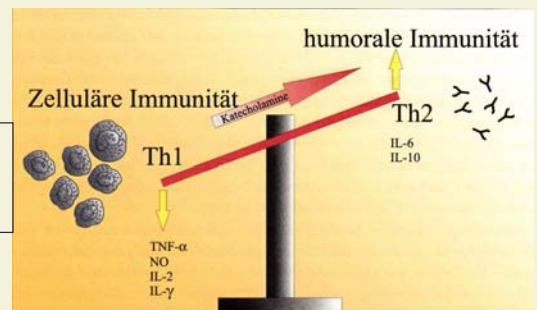


*Bierhaus I, Humpert PM, Nawroth PP (2006) Linking stress to inflammation. Anaesthesiol Clin24:325-40*

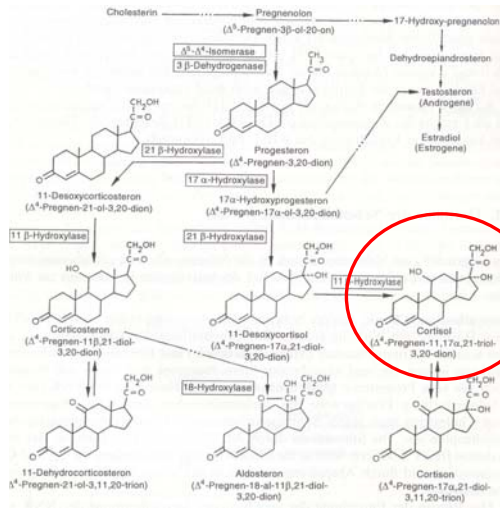
## Adrenerge (Noradrenalin) Immunregulation:

- Adrenerger Stress reduziert Lymphozyten im Blut ( $\beta$ -adrenerger Effekt)
- NA bewirkt Apoptose an peripheren LZ (zT über Adhäsionsmol, NPY, VIP etc)
- **NA stimuliert direkt NFkB → Inflammation**
- NA hemmt Endotoxin stimuliertes TNF, IFN- $\gamma$ , IL-1 und IL-12
- **NA supprimiert TH1 (IL-2, IFN-  $\gamma$ ) in Richtung TH2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10)**
- **Kotransmission d. IL-6, NPY**

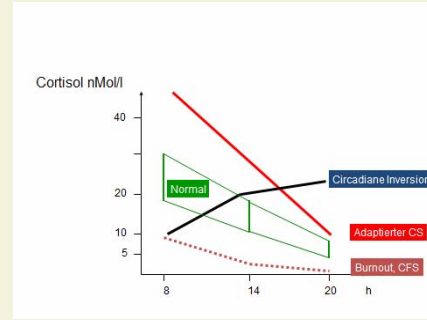
*Schauenstein K, Liebmann P: Regulation von Immunfunktionen durch Katecholamine S.91-102*



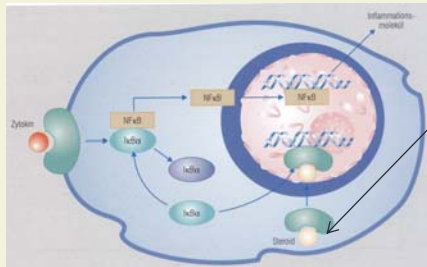
# Stress, Hormone und Inflammation



Stress



Für das Immunsystem spielt Cortisol eine bedeutende Rolle



**Estradiol, Cortisol und Testosteron** (schwach) blockieren die Inflammation durch direkte Hemmung des Transkriptionsfaktor NFkB am Nucleus (Dimerisierung des Steroids mit dem Inhibitor IKB)

## Folgen des stressabhängigen Zytokin-Exzess :

- Erhöhte Werte von Il-6 bei Burnout, CFS, Depression, chron.Stress

*Alecsi S et al. J Clin Endocrinol Metab (2005)*

- Beteiligt bei Sarkopenie, Kachexie, Appetittlosigkeit

*Femia RA, Goyette RE. Bio Drugs 19:179-187 (2005)*

- Verlauf wie bei grippalem Infekt (Appetittlosigkeit, körperliche Schwäche, Teilnahmslosigkeit)
- Erhöhtes Risiko für KHK: dir.Korr. von IL-6 und KHK (besser als Korr. mit CRP hs.)

*Alecsi S et al. J Clin Endocrinol Metab (2005)*

Bei Jungen Frauen senkt Estradiol IL-6 und KHK-Risiko (nicht bei später PMP, da bereits Gefäßläsionen)

*Pfeilschifter J. (2004)*

## Pathobiologie des Inflammation durch Stress

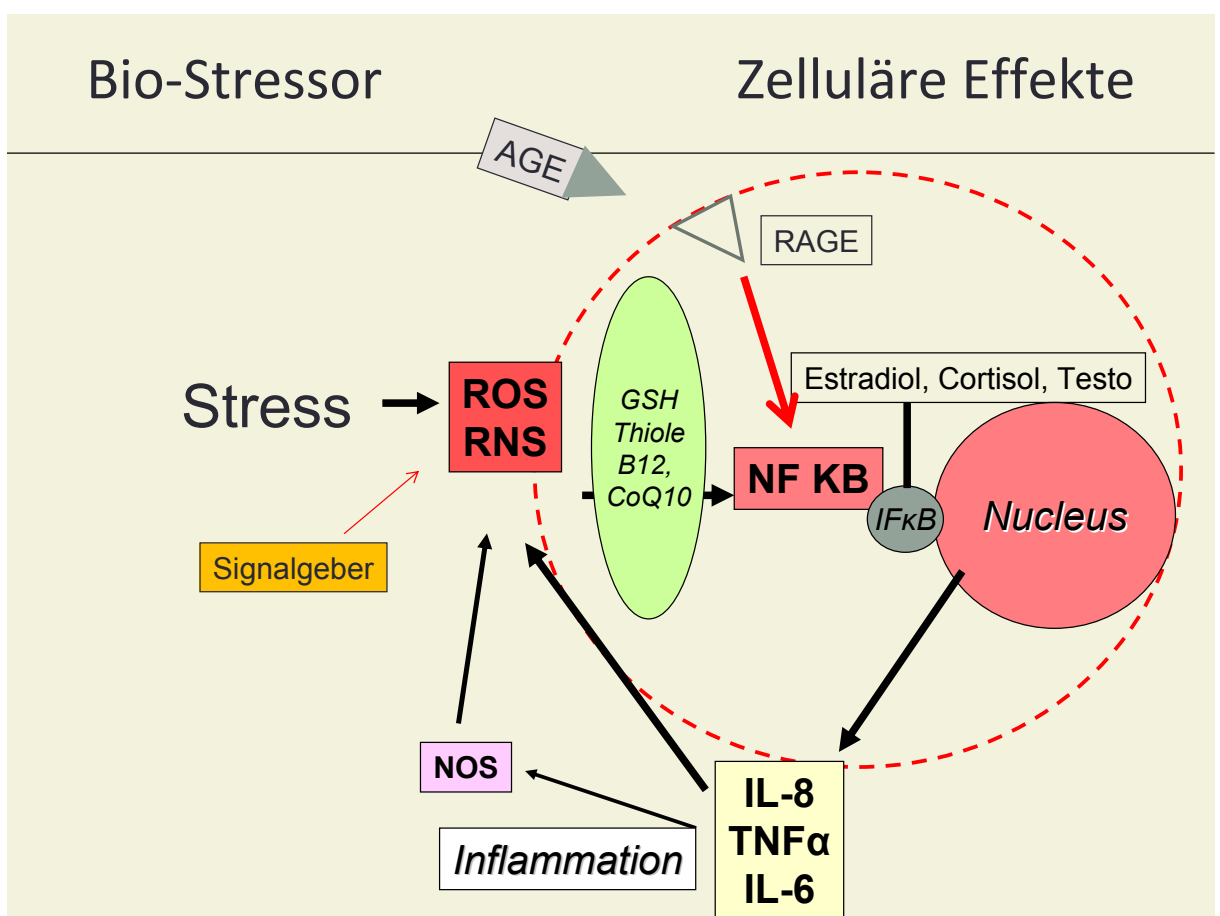
- Noradrenalin: direkte Stimulation des **NFKB**
- **RNS: NO + ROS =** hochtoxisches **Peroxynitrit** (Neuronen → chron.Nitro-Stress)
- **ROS, + RAGE** schädigen Gefäßmatrix und Endothel → „arterial stiffness“ (Arteriosklerose, Hypertonie, Infarkt, Schlaganfall etc.), Synovia, Matrix: Autoimmun-Erkr.

### Stimulation der Inflammation via NFKB

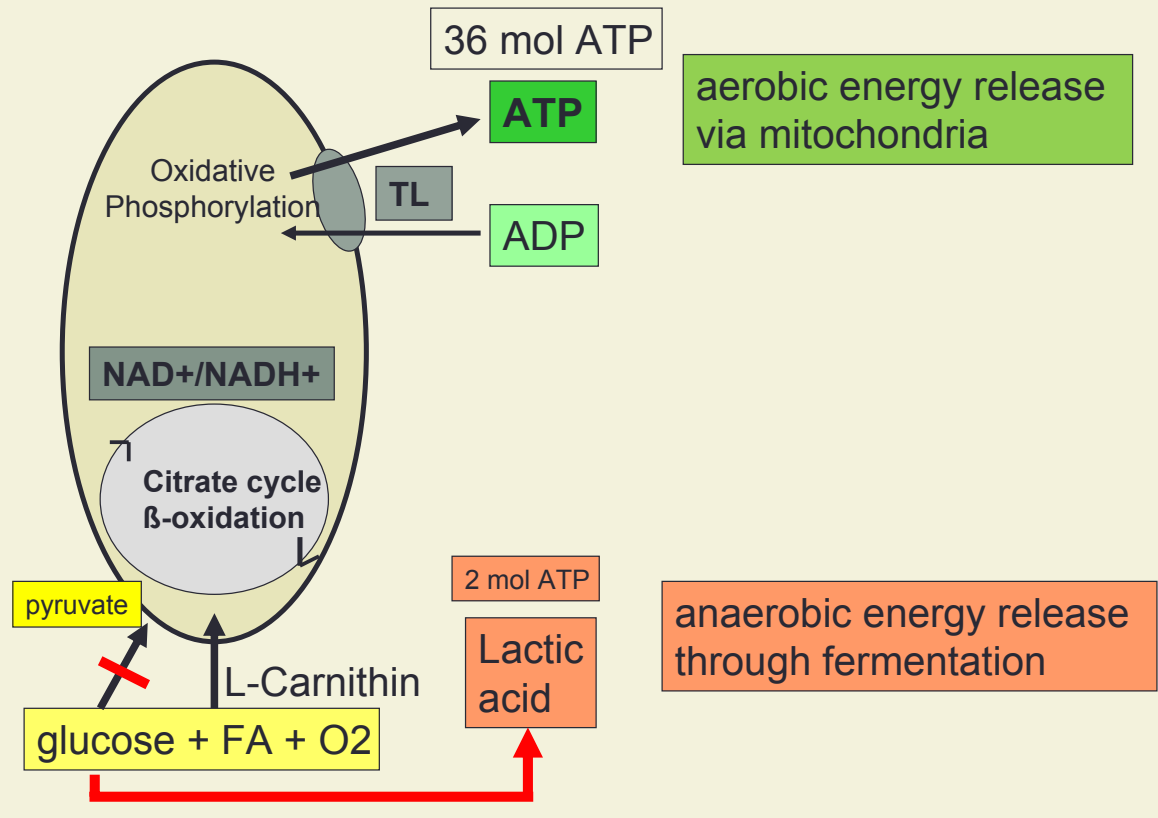
#### Ursachen:

exogen (chron.Erkr, ox Stress, Nitrostress, Medik, Toxine, Traumen, Op, Stress)

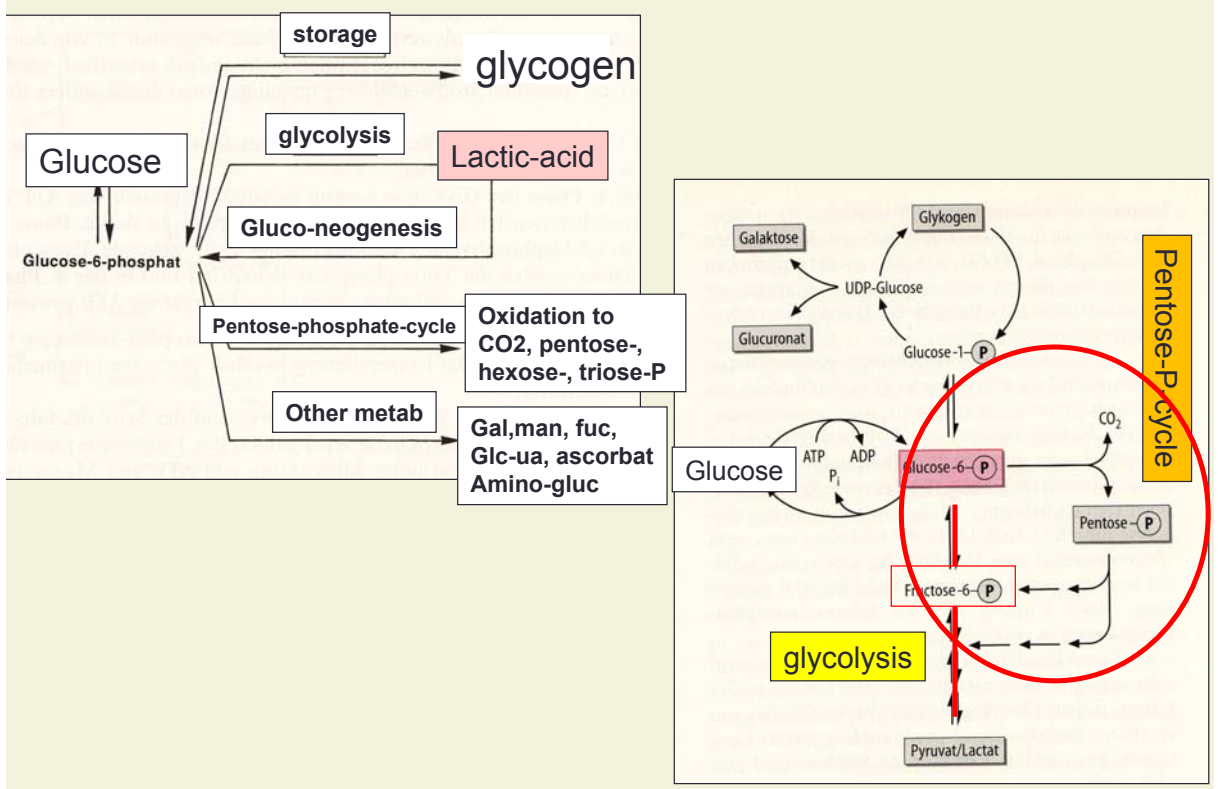
SNPs: TNF  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, SOD, Gluthathion-S-T, Cytochrom c-Oxidasen, IL-10



# The two ways of energy release

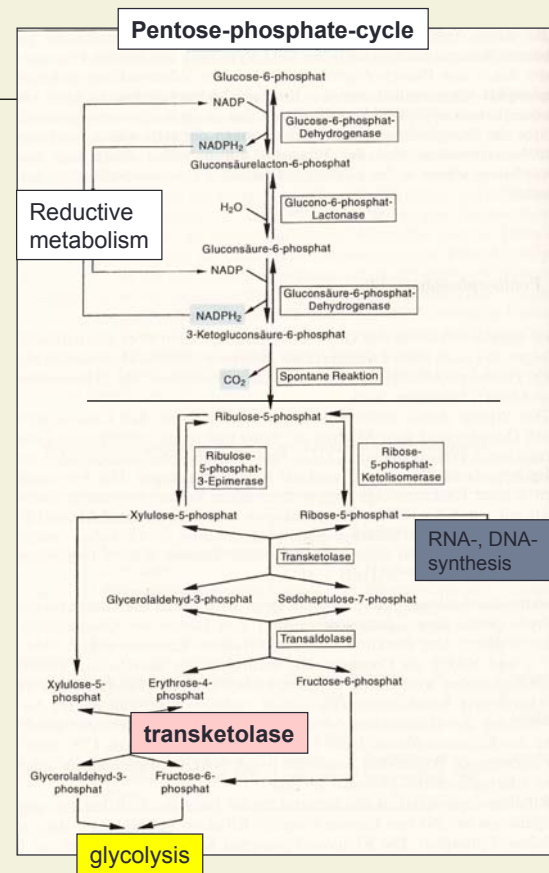


# The different pathways of glucose



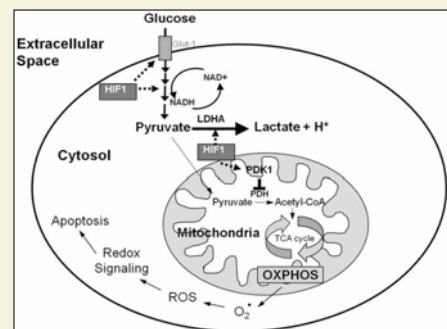
## Significance of the Pentose-Phosphate-cycle

- Generation of
- **NADPH** (= reduced form)
  - for the synthesis of steroids, fatty acids, cholesterol (mammary gland, testes, ovary, adrenals)
- **ribose-5-phosphate**: for the biosynthesis of nucleotides (DNA, RNA) = in organs of high proliferation degree (bone marrow, bowels, skin, tumorcells)
- TKT stimulated by benfotiamine
- TKT suppression inhibits tumor-growth and metastasis



## Transketolase-like-1 protein

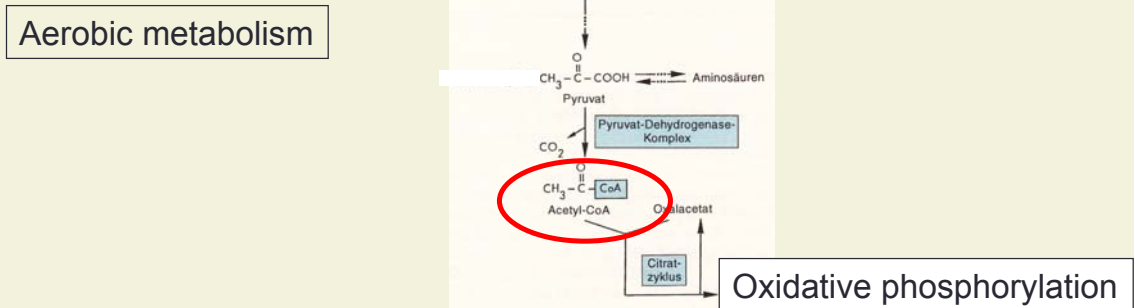
- 3 Isoformen
- Vermehrt in Herz, Gehirn, Lunge, Niere, Placenta, Muskulatur, Pankreas
- In **Krebs-zellen**, bei Diabetes, Neurodegenerativen Erkrankungen
- Mutation des TKT-gens = TKTL1-gen: codiert enzymatisch aktives Transketolase enzyme + versch. Kleinere Protein-isoformen
- Überexpression des TKTL-1 protein stimuliert mRNA, Vergärungsstoffwechsel (Warburg Stoffw), blockiert Apoptose, und stimuliert Progression



*Coy JF, Dressler D, Wilde J, Schubert P: Clin Lab 2005;51257-73.  
Foldi M, Stickeler E, Bau L, Kretz O et al; Oncol Rep 2007; 17:841-5*

# Aerobe and anaerobe energy metabolism

## Final metabolism of pyruvate



Anaerobic condition

Hypoxia inducible factor 1 (HIF-1)

Glycolysis-genes + Idha

Pyruvate dehydrog kinase 1 (PDK-1)  
=  
Inhibitor of PDH

Pyruvate → Lactate

## Prävention der Immundysfunktion: Substrate:

- **Hormone** (Timing, Dosis !!!!!)  
DHEA, Hydrocortison, Pregnenolon, Estradiol, Testo
- **Ernährungs-Einstellung:** CR, DC, KH-Restriktion + Tocotrienol, Quercetin, Benfotiamin, PUFA
- **Mikronährstoffe:**  
Vitamine C, B 3, 6, 12, Folsäure, Vit. E, Zn, Se, Vit. D !!!!!
- **Anti-Inflammatoria:**  
Curcumin (3g 2-3 x tgl),  
Boswellin H 15 (3-4x 400-800 mg),  
PUFA  
Cox-1/2-Hemmer (Resveratrol, etc)

+ Schlaf



# Zytokine, Cortisol und Schlaf

„Zwei-Prozess-Theorie“ des Schlafs:  
Schlafbereitschaft („Schlaffaktor“) = Intensität des Deltaschlafs

ist proportional zu

- Länge der Wachphase und
- Circadiane Rhythmik

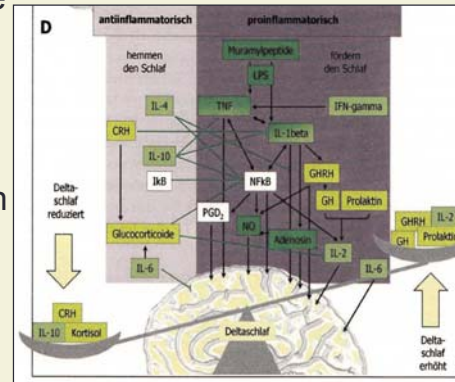
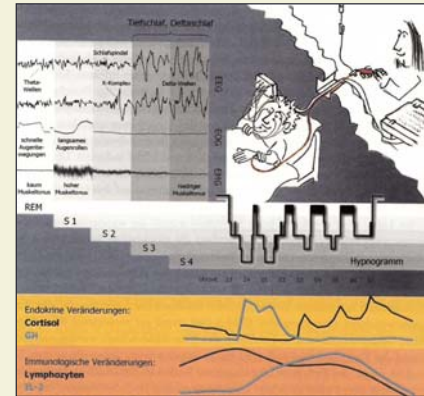
*Borbely A , Valtx JL (1984) Sleep mechanisms. Berlin*

**Bei Infekt:** Stimulation des Schlafs durch **Muramylpeptide** (aus Bakt-wänden): proinflamm Zytokine (IL-1, TNF) stimulieren hypothal.Neurone + NO → Deltaschlafgenerator (Hypothalamus und basales Vorderhirn)  
+ inflammatorische Stimulation via NFKB, PG D2 und IL-2.

Antiinflamm.Zytokine (IL-10) und Cortisol hemmen Schlaf

Im Verlauf des Nachtschlafs reduziert sich Delta-Schlaf zunehmend

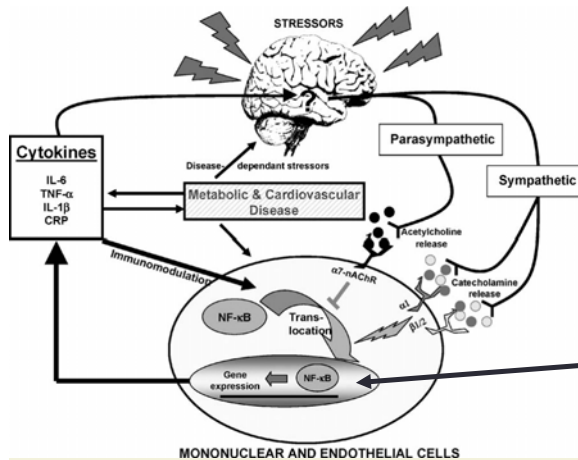
*Born J, et al (1997) J Immunol 158:4454-64*



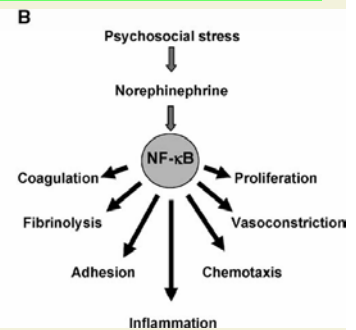
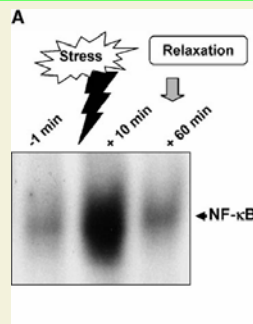
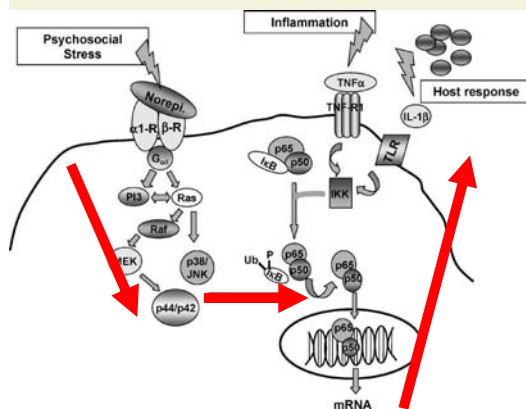
Danke für Ihre Aufmerksamkeit

„...ich habe fertig !“

Danke  
für Ihre Aufmerksamkeit



**Stress and Immune response:**  
**via Noradrenalin +NFκB**



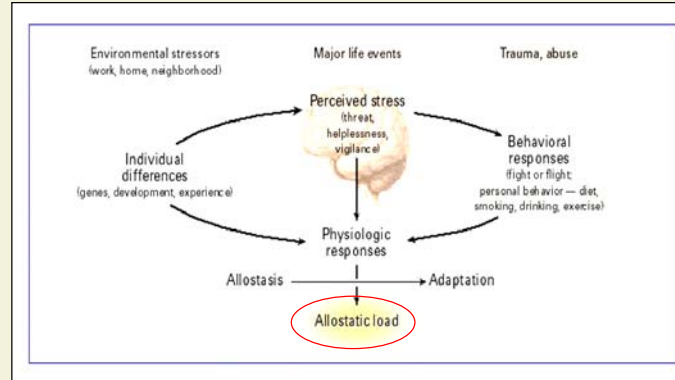
*Bierhaus I. et al., 2006*

# Allostasis, stressresponse and “allostatic load”: “Too little is as bad as too much”

## Allostasis

= maintenance of stability by selfregulation by means of protective systems.

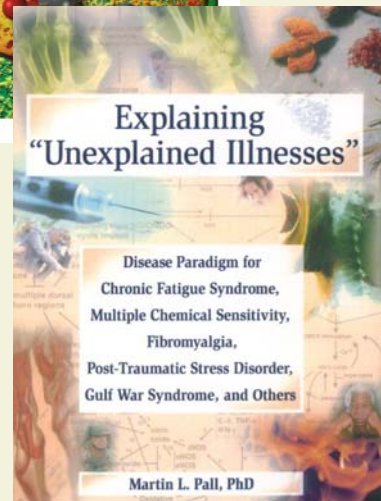
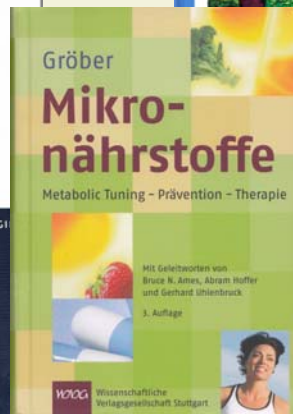
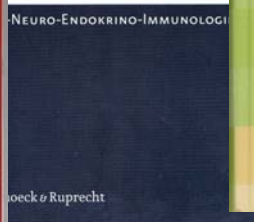
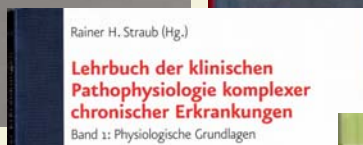
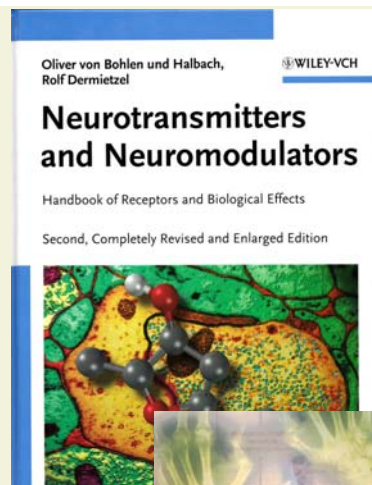
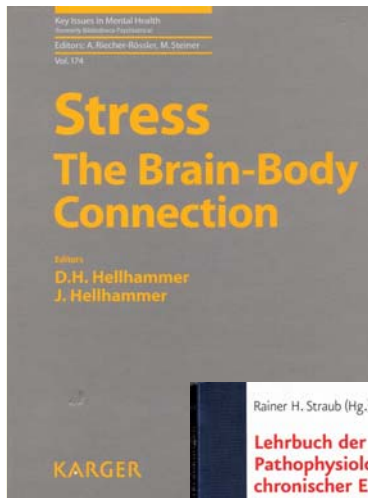
zB. **Cortisol**: acts like a thermostat:  
Choke of liberation via CRF/ACTH  
regulation of the immune system  
(Inflammation↓)  
In case of maladaptation: allergies, FMS,  
.....



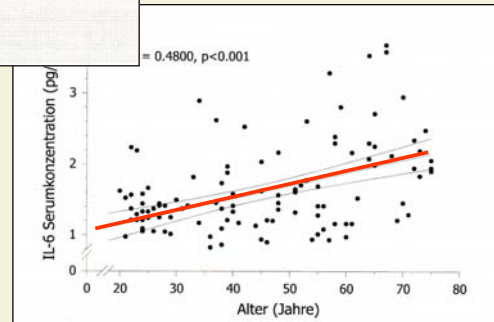
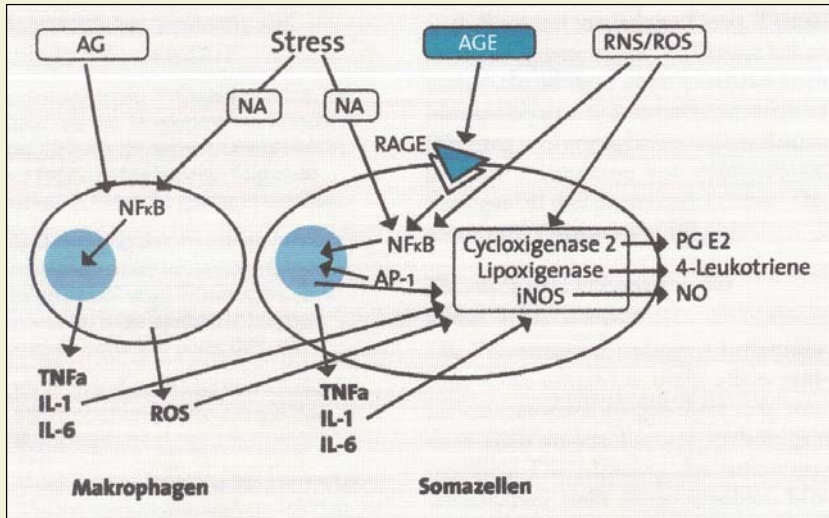
## 4 conditions leading to „allostatic load“:

- Repetitive stress response to multiple new stressors
- Insufficient adaptation on repetitive stressors
- Insufficient time limitation of the stress response
- Inadequate stress response with compensatory hyperactivity of other mediators

*McEwen BS, Stellar E (1993) Arch Intern Med 153:2093-101*  
*McEwen BS (1998) Ann NY Acad Sci 840:33-44*



# Immunsystem und silente Inflammation:



A. Wolf: *Silente Inflammation. Gebh Frauenheilk*, (2009) 135:1439  
 Straub RH, Schauenstein K:  
 In: Straub RH (Hrsg): *Lehrbuch der klinischen Pathophysiologie komplexer chronischer Erkrankungen* (2006), S.245-56

## Parameters of „Allostatic Load Score“ ALS

### Physically:

- Syst./diast. bloodpressure
- Waist/hip-ratio (waist alone) +BMI Aktiv.

Cardiovascular stress -activity  
 Indicator metabolism = Cortisol-

- HRV

RMSSD = Vagusindex

### Blood / Serum:

- Chol tot, HDL, LDL
- Hb A1c, Proinsulin, Glucose (morning)
- CRP hs
- Fibrinogen, D-Dimere

Longterm arteriosclerosis-risk  
 Integral marker Glucose-Metab.  
 Inflammation-marker, risk CVD  
 Indicator hemostasis

- DHEAS

Funct. HPA-antagonist

### Urine:

- Cortisol (12 h)
- Noradrenalin, Adrenalin (12h)
- Albumin

Integral marker of HPA-activity  
 Integral A-M CNS stress  
 Subclin. nephropathy

McEwen, *N Engl J Med* 338:171 (1998)

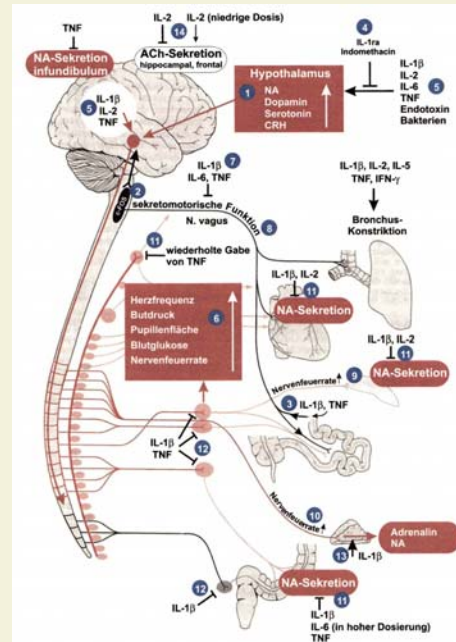
# Inflammaging = Immunaging

- **Auslöser:** Kumulative Belastung des Immunsystems mit AG, Umweltchemikalien, **ROS, RNS**, (oxid/nitr Stress) **RAGE** und chron. Stress (NA)
- **Nukleärer Trigger:** NFkB, AP-1, ROS
- **Inflammations-Mediatoren:** TNF $\alpha$ , IL 1 $\beta$ , IL-6
- **Induzierbare Enzyme:**

Via Cyclogenase 2, Lipooxygenase, iNOS  $\rightarrow$  Entstehung von hochreaktivem PG E2, 4-Leukotriene und NO (+O2  $\circ$  + NO  $\rightarrow$  ONOO $\circ$  = Peroxinitrit).

## Einfluss der Zytokine auf autonomes NS

- *Zytokine* aus peripherer Inflammation überwinden BLS via parasympathische Fasern und „undichte Lecks“
- **Steigerung der symp. Aktivität** von Hypothalamus und Hirnstamm durch erhöhten peripheren Symp-tonus via Zytokine
- **Steigerung der Feuerungsrate symp. NS** von NA und AD in Zirkulation
- Hemmung / Steigerung der mot/sekret. Aktivität parasymp. Ganglien durch Zytokine der Darmwand



## Parameter der Immun-Dysfunktion?

- Anthropomorphie: BMI, Taillenumfang
- Differential-BB
- Lymphocyten-Typisierung (FACS)
- Inflammationsmarker: CRP hs.  
IL-6, TNF  $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-8
- Stressdiagnostik: Cortisol TP, NT (2.MU), HRV
- ROS (Lipidperox, ACU, ACL), RNS (Citrullin, Nitrotyrosin), Glutathion red., Malondialdehyd
- Hb A1c, Chol, HDL
- Mikronutrienten
- Serologie (EBV, CMV, HHV6, Borr)

## Prävention der Immundysfunktion: Lifestyle-Korrektur

- **Calory restriction**, dinner-cancelling
- **Ernährung**: wenig bis keine sat.Fette, reichlich Obst/Gemüse, reichlich Fisch/Öle  
„Low carb“ = Wenig/Keine Süßigkeiten, Vollwertkost  
Biologische Nahrungsmittel  
Reduktion von Xenobiotika
- Aerober Ausdauersport
- **Stress-Coping** (Erlernen von Stressverarbeitung, Entspannungstraining)
- **Ausreichender Schlaf**
- Optimierung des Vagotonus
- Nichtraucher, Meiden von „passivem Rauchen“
- Wenig Alkohol

# Klinische Zeichen und mögliche Folgen von Immundysfunktion

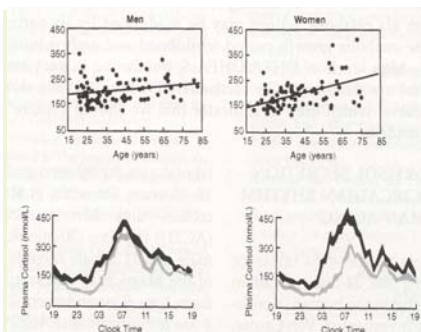
- Repetitive Infekte
- Wundsein in Mundhöhle, Rachen, Aphten, rez. Herpes simplex-Exazerbation
- Fatigue, subfebrile Temperaturen
- Autoimmun-Erkrankungen (Rheumat.Arthritis, Thyreoiditis)

## Folgen:

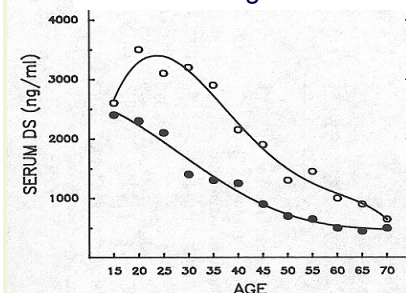
- Arteriosklerose
- Malignom
- Depression, Angststörung
- CFS, MCS, FMS?,
- Diabetes T2, Adipositas, Metabol.Syndrom

## Immun-relevante endokrine Änderungen

### Serum Cortisol during lifetime

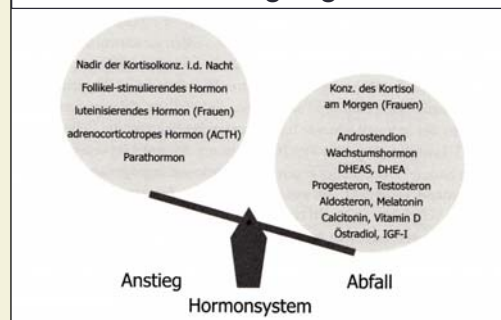


### DHEAS during lifetime

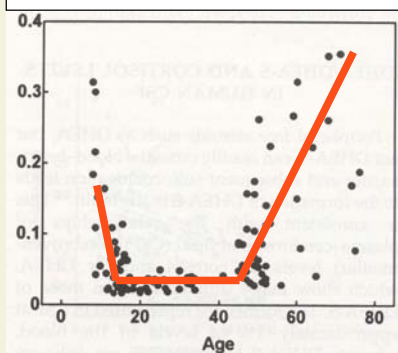


Yen J, 2002  
Orentreich, M. et al, 1994

## Endokrine Veränderungen im Altersgang



## Cortisol / DHEAS-ratio

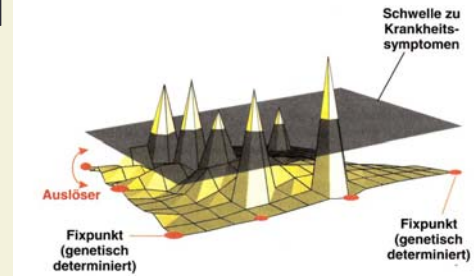


## Psychoneuroendokrino-Immunologie: Komplexe Entitäten

- Erkrankungen meist multifaktoriell
- Meist chronischer Verlauf
- Häufige Gen-Polymorphismen

### Auslöser (2nd hit)

- Akkumulation von Ursachen
- Umweltfaktoren: Ernährung, Lebensstil, Mikronährstoffe, Umwelttoxine, Noxen (Strahlung),
- Infekte, Inflammation
- Trauma, chron.Stress

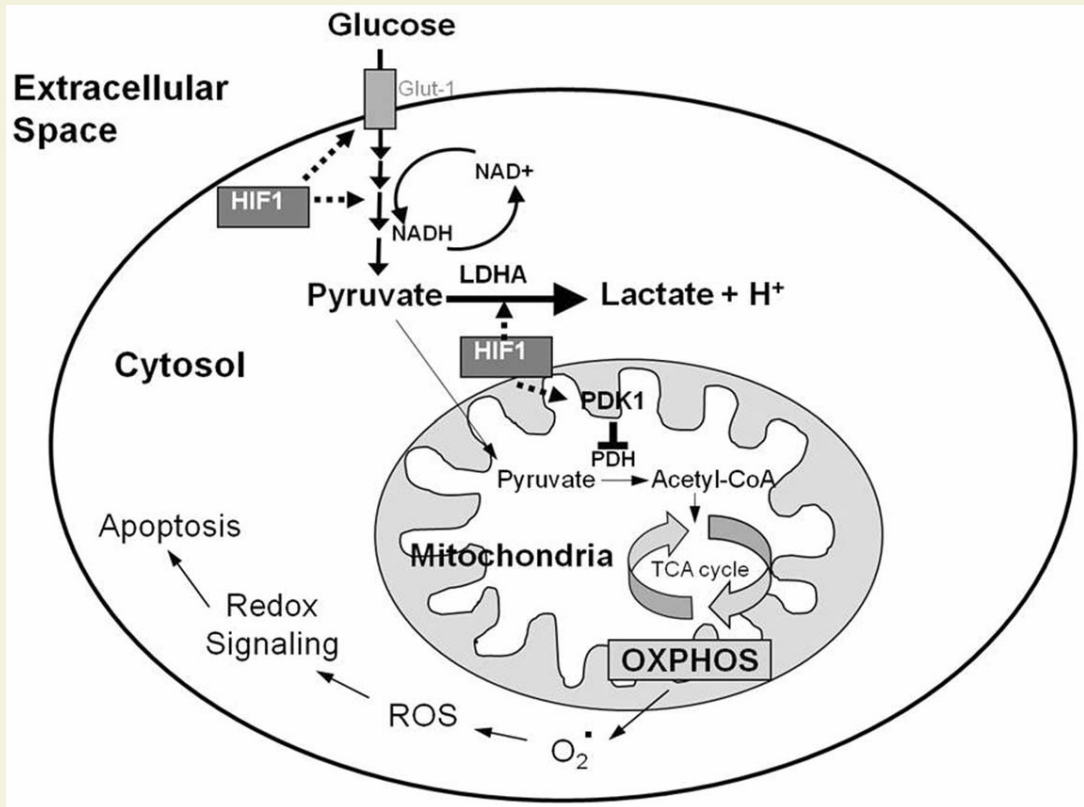


## The Warburg effect

- Aufregulierung der Glykolyse durch Hypoxie und HIF-1
- Trotz hoher O<sub>2</sub> Konzentration → anaerober Stoffw
- Hochregulierung von PDK = inhibiert PDH
- = Minderung des Pyruvatinflux in Mitochondrien
- = Minderung mitoch O<sub>2</sub> – Verbrauch und ROS
- Verstärkte Glykolyse und Lactat-Produktion (=energy)
- **Suppression der Apoptosis**

Tumorcells develop immortality for proliferation and invasion





## Immunveränderungen im Lebenskontext

= Komplexer Prozess durch Beteiligung zahlreicher Systeme (Immunzellen, Endokriniem, Neuronen etc)

- Minderung der Phagozytose
- Zunahme proinflammatorischer Zytokine TNF $\alpha$  und IL-6

*Braungaard H, Pedersen BK (2003) Immunol Allergy Clin North Am 23:15-39*

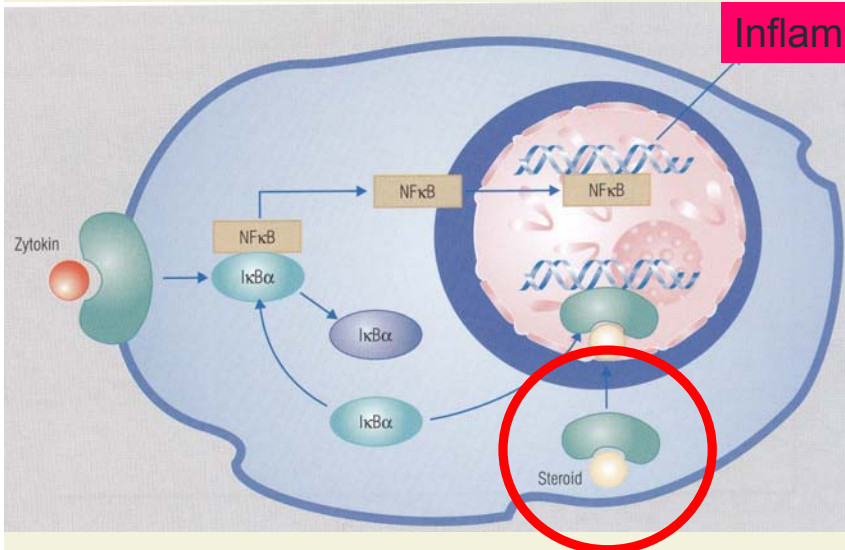
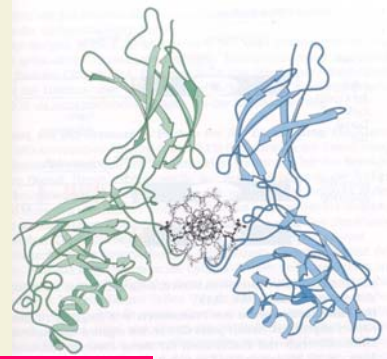
- Minderung der immunologischen Plastizität und Funktions-Repertoire von NKZ und B-Zellen: langsamere Mitose IL-2 $\downarrow$
- Verminderte lymphocytäre „velocity“ = Immunüberwachung
- Shift von TH1 zu TH2

= Umgestaltung des Immunsystems durch Anpassung

*Pawelec G, Solana R (1997) Immunol Today 18:514-6*

# Nukleärer Faktor NFκB

= wesentlicher Transkriptionsfaktor  
der Inflammation



Inflammation

Steroide hemmen  
NFκB durch  
Bindung von  
Inhibitorprotein  
an DNA